

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 30/60, B01D 15/08	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/59238 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03525 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Juni 1998 (10.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 26 164.7 20. Juni 1997 (20.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBDA, Dieter [DE/DE]; Im Bangert 21c, D-64625 Bensheim (DE). WIELAND, Ger- hard [DE/DE]; Im Bangert 19, D-64625 Bensheim (DE). CABRERA, Karin [DE/DE]; Mühlweg 14, D-63303 Dreie- ich (DE). HARDERS, Hans-Dieter [DE/DE]; Lucasweg 6, D-64287 Darmstadt (DE). DICKS, Edith [DE/DE]; Eberstädter Kirchstrasse 16, D-64297 Darmstadt (DE). SÄTTLER, Günther [DE/DE]; Scribastrasse 15, D-64354 Reinheim (DE). NEUROTH, Willi [DE/DE]; Kubigweg 19, D-64380 Roßdorf (DE). HEUSER, Dieter [DE/DE]; Lor- beerweg 19, D-41469 Neuss (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: **HOLDING DEVICE FOR MONOLITHIC SORBENTS**

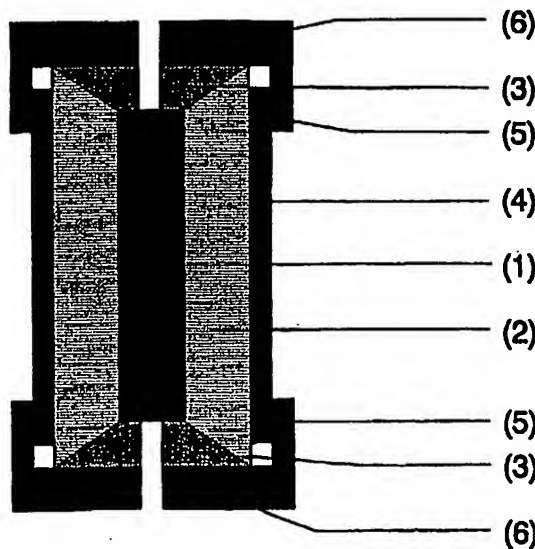
(54) Bezeichnung: **HALTERUNG FÜR MONOLITHISCHE SORBENTEN**

(57) Abstract

The invention relates to encased monolithic sorbents based on porous shaped bodies. The generated surface of the said monolithic sorbent is enclosed by a pressure-resistant casing, made for example of plastic, so as to be liquid tight. The inventive casing is in particular suited for porous shaped bodies having interconnected macropores as well as mesopores in the macropore walls. The macropores have a median diameter of over 0.1 μm , and the mesopores have a median diameter of 2-100 nm. The invention also relates to the use of the inventive monolithic sorbent in a chromatographic column or a chromatographic cartridge, as well as to the use of the inventive monolithic sorbent for the chromatographic separation of at least two substances.

(57) Zusammenfassung

Ummantelte monolithische Sorbentien auf der Grundlage von porösen Formkörpern werden offenbart, wobei die Mantelfläche des genannten monolithischen Sorbens flüssigkeitsdicht mit einem druckfesten Mantel, beispielsweise aus Kunststoff, umschlossen ist. Die erfindungsgemäße Ummantelung ist insbesondere bei porösen Formkörpern, die untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweisen, wobei der Durchmesser der Makroporen einen Medianwert größer als 0,1 μm aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist. Weiterhin werden die Verwendung eines erfindungsgemäßen monolithischen Sorbens in einer chromatographischen Säule oder einer chromatographischen Kartusche, sowie die Verwendung eines erfindungsgemäßen monolithischen Sorbens bei der chromatographischen Trennung mindestens zweier Substanzen offenbart.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabon	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidechan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Halterung für monolithische Sorbentien

Gegenstand der Erfindung sind Halterungsvorrichtungen für monolithische Sorbentien für die Chromatographie.

5

Beim Packen von Chromatographiesäulen mit partikulären Sorbentien wird erreicht, daß das Sorbensbett am Mantel der Säule dicht anliegt. Ersetzt man, wie es in WO 94/19 687 und in WO 95/03 256 offenbart ist, partikuläre durch monolithische Sorbentien, so ergibt sich das Problem, den Mantel des Sorbens flüssigkeitsdicht, druckstabil und gegen die Elutionsmittel inert abzudichten. Nur so ist gewährleistet, daß das Elutionsmittel ausschließlich durch das Sorbens fließt. F. Svec und J.M. Frechet (1992) Anal. Chem. 64, Seiten 820 - 822, beschreiben, wie ein monolithisches Sorbens in ein Rohr einpolymerisiert werden kann. Dieses Prinzip ist bei keramischen Sorbentien nur bedingt anwendbar, da der Grünling bei den anschließenden Brenn- und Calcinierungsschritten schrumpft: Nur wenn der Innendurchmesser des Rohres hinreichend klein, d.h. deutlich unter einem Zentimeter, ist, kann dieses Verfahren angewandt werden. Eine Halterung, die auch für dickere monolithische Sorbentien angewandt werden kann, ist in WO 94/19 687 offenbart: Ein Mantel aus Teflon umhüllt den Keramikstab. Damit dieser Mantel flüssigkeitsdicht abschließt, auch wenn im Innern der Betriebsdruck der Chromatographieeinrichtung angelegt ist, befindet sich der mit Teflon ummantelte Keramikstab in einem Metallrohr mit größerem Innendurchmesser, in dem ein Gegendruck erzeugt wird.

25

Die in WO 94/19 687 offenbarte Einrichtung ist kompliziert aufgebaut. Es besteht also die Aufgabe, vereinfachte Halterungen und Ummantelungen für monolithische Sorbentien bereitzustellen.

30

Gegenstand der Erfindung sind ummantelte monolithische Sorbentien auf der Grundlage von porösen Formkörpern, insbesondere solchen, die untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweisen, wobei der Durchmesser der Makroporen einen
5 Medianwert größer als 0,1 µm aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist, wobei die Mantelfläche des genannten monolithischen Sorbens flüssigkeitsdicht mit einem druckfesten Kunststoffmantel umschlossen ist.

10 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines erfindungsgemäßen monolithischen Sorbens in einer chromatographischen Säule oder einer chromatographischen Kartusche.

15 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung eines erfindungsgemäßen monolithischen Sorbens bei der chromatographischen Trennung mindestens zweier Substanzen.

20 In der Abbildung 1 ist ein erfindungsgemäß ummanteltes monolithisches Sorbens in einer Halterung dargestellt; die obere Hälfte ist dargestellt. In den Abbildungen 2 und 3 sind Varianten zur Halterung monolithischen Sorbentien dargestellt.

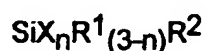
25 Monolithische Sorbentien sind grundsätzlich aus der Literatur bekannt; dazu gehören vor allem poröse keramische Formkörper, wie sie in WO 94/19 687 und in WO 95/03 256 offenbart sind. Von dem Begriff monolithische Sorbentien werden im weiteren Sinn auch Formkörper aus Polymerisaten umfaßt, wie sie von F. Svec und J.M. Frechet (1992) Anal. Chem. 64, Seiten 820 - 822, und von S. Hjerten et al. (1989) J.
30 Chromatogr. 473, Seiten 273 - 275, beschrieben wurden. Besonders

bevorzugt sind monolithische Sorbentien auf der Grundlage von porösen Formkörpern, die untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweisen, wobei der Durchmesser der Makroporen einen Medianwert größer als 0,1 µm aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist.

Monolithische Sorbentien bestehen also aus Materialien, wie sie für partikuläre Sorbentien im Gebrauch sind. In vielen Fällen (z.B. SiO₂) können diese Sorbentien ohne weiteres für chromatographische Trennungen verwendet werden. Häufiger jedoch werden die Basisträger derivatisiert, um die Trenneigenschaften zu verbessern; dabei werden zusätzliche Gruppierungen eingeführt, die unter der Bezeichnung Separationseffektoren zusammengefaßt werden.

Separationseffektoren und Verfahren zu ihrer Einführung in den Basisträger sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Beispiele für Reaktionen, mit denen Separationseffektoren eingeführt werden können, sind:

a) Die Derivatisierung mit Silanderivaten der Formel I



I

worin

X Methoxy, Ethoxy, Halogen oder Aminoderivate

R¹ C₁ - C₅ -Alkyl,

n 1, 2 oder 3

bedeuten und

R² eine der im folgenden angegebene Bedeutungen besitzt:

- a1) unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl oder Aryl, wie z.B. n-Octadecyl, n-Octyl, Benzyl- oder Cyanopropyl;
- a2) anionische oder saure Reste, wie z.B. Carboxypropyl;
- 5 a3) kationische oder basische Reste, wie z.B. Aminopropyl, Diethylaminopropyl oder Triethylammoniumpropyl;
- a4) hydrophile Reste, wie z.B. (2,3-Dihydroxypropyl)-oxypropyl;
- a5) bindungsfähige aktivierte Reste, wie z.B. (2,3-Epoxypropyl)-oxypropyl.

10

- b) Die Adsorption oder chemische Bindung von Polymeren wie Polybutadien, Siloxanen, Polymeren auf der Grundlage von Styrol/ Divinylbenzol, von (Meth)acrylsäurederivaten oder von anderen Vinylverbindungen, sowie von Peptiden, Proteinen, Polysacchariden und Polysaccharidderivaten an dem Basisträger;

15

- c) Die chemische Bindung von unter b) genannten Polymeren über die unter a) genannten Derivate; dazu gehören Pfropfpolymerisate von Poly(meth)acrylsäurederivaten auf diolmodifiziertem Kieselgel nach EP-B-0 337 144.

20

- d) Die Adsorption oder chemische Bindung von chiralen Phasen, wie z.B. von Aminosäurederivaten, Peptiden oder Proteinen, oder von Cyclo-dextrinen, Polysacchariden oder Polysaccharidderivaten.

25

Weitere gebräuchliche Derivatisierungsmöglichkeiten und Derivatisierungsverfahren sind dem Fachmann bekannt und in gängigen Handbüchern wie Unger, K.K. (ed) Porous Silica, Elsevier Scientific Publishing Company (1979) oder Unger, K.K. Packings and Stationary Phases in Chromatographic Techniques, Marcel Dekker (1990) beschrieben.

30

Weitere Beispiele für verschiedene Separationseffektoren und für Verfahren, die Separationseffektoren in monolithische Sorbentien einzuführen, sind in den folgenden Druckschriften genannt:

- 5 a) Aus DE 38 11 042 sind unter anderem Monomere bekannt, die zur Herstellung von Ionenaustauschern geeignet sind; dazu gehören beispielsweise Acrylsäure, N-(Sulfoethyl)-acrylamid, 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, N,N-Dimethylaminoethyl-acrylamid, N,N-Diethylaminoethyl-acrylamid, sowie Trimethylammoniummethyl-acrylamid.

10

Andere in dieser Druckschrift genannte Monomere erlauben die Bindung von Affinitätsliganden oder von Enzymen, oder eignen sich für reversed phase Chromatographie; dazu gehören beispielsweise Acrylsäure, Acrylamid, Allylamin oder Acrylnitril.

15

- b) Aus DE 43 10 964 sind Monomere bekannt, die einen Oxiranring, einen Azlactonring oder eine Gruppierung enthalten, die in einen Azlactonring umgesetzt werden kann. Polymere, die derartige Monomere enthalten, sind besonders gut für die Bindung von Affinitätsliganden oder von Enzymen geeignet. Affinitätsliganden sind beispielhaft in DE 43 10 964 offenbart.

20

Weiterhin können die Epoxidgruppen in derartigen Polymeren in vorteilhafter Weise weiter umgesetzt werden, wodurch Ionenaustauscher, thiophile Sorbentien oder Sorbentien für die Metallchelat- oder die hydrophobe Chromatographie bereitgestellt werden. Dabei werden beispielsweise Phosphorsäure, Diethylamin, Trimethylamin, schweflige Säure oder auch Komplexbildner wie Iminodiessigsäure an den Oxiranring addiert.

25

30

Die Herstellung von thiophilen Sorbentien und von Sorbentien für die Metallchelatchromatographie ist in DE 43 10 964 offenbart.

5 In DE 43 33 674 und in DE 43 33 821 sind derartige Umsetzungen, mit derer Hilfe Ionenaustauscher bereitgestellt werden können, offenbart.

In DE 43 23 913 werden Sorbentien für die hydrophobe Interaktionschromatographie beschrieben.

10 Unter dem Begriff monolithisches Sorbens wird erfindungsgemäß sowohl ein poröser Grundkörper als auch ein mit Separationseffektoren derivierter poröser Grundkörper verstanden.

15 Eine vereinfachte Lösung der Aufgabe besteht darin, das monolithische Sorbens wie in WO 94/19 687 beschrieben mit Teflon, PTFE oder FEP, z.B. durch Aufschrumphen eines dünnwandigen Schlauches, zu ummanteln. In einem zweiten Schritt wird anschließend für eine weitere druckfeste Umhüllung gesorgt. Dazu kann der mit dem dünnwandigen Schlauch ummantelte monolithische Sorbens in einem Rohr mit Kunstharz, 20 z.B. einem Epoxy- oder Polyiminharz eingegossen, oder mit einem Kunststoff eingesintert werden. Auch eine zusätzliche Umhüllung mit einem Verbundwerkstoff mit einer Verstärkung aus Glas- oder Carbonfasern ist geeignet, die innere Ummantelung dicht an das monolithische Sorbens zu drücken.

25

30

Die einfachste Lösung besteht darin, eine Kunststoffummantelung, die hinreichend druckstabil und lösungsmittelfest ist, auf das monolithische Sorbens aufzubringen. Für diese Anwendung geeignete Kunststoffe sind bekannt, so z.B. Polyetherketone wie Polyetheretherketone (PEEK). Diese Kunststoffe können als Pulver auf das das monolithische Sorbens aufgebracht werden und anschließend geschmolzen oder gesintert werden. Auch PTFE ist geeignet, aufgesintert zu werden.

Eine andere Möglichkeit, derartig ummantelte monolithische Sorbentien herzustellen, besteht darin, den Kunststoff auf den Keramikstab aufzuextrudieren. Dabei wird parallel zur Extrusion eines Schlauches durch einen Querkopf der Keramikstab zugeführt. Der frisch extrudierte Schlauch umschließt (heiß) den Keramikstab und wird z.B. durch eine Andrückvorrichtung zusätzlich an den Keramikstab angedrückt. Dabei ist es auch möglich, einen vorgeformten Schlauch zu erwärmen, statt einen Schlauch durch Extrusion zu erzeugen. Durch dieses mechanische Andrücken und das zusätzliche Sintern beim Abkühlen entsteht eine dichte Ummantelung. Es ist auch möglich, den Keramikstab in einen vorgefertigten Schlauch, dessen Innendurchmesser geringfügig größer ist, als der Außendurchmesser des Keramikstabes einzubringen und dann den Kunststoff zu erwärmen, so daß der Schlauch auf den Enddurchmesser abgezogen werden kann und dabei den Keramikstab dicht umschließt.

Bei einer weiteren Variante wird die Kunststoffummantelung durch Flamm-spritzen oder ein- oder mehrfaches Aufschumpfen erzeugt.

Die Poren der Mantelfläche des monolithischen Sorbens können auch durch Beschichten mit einem Harz oder eines Polysiloxans oder anderen Substanzen, die sich dicht und porenfrei verfestigen, verschlossen werden. Ebenso ist eine Beschichtung der Mantelfläche eines aus keramischem

Material bestehenden monolithischen Sorbens mit einem möglichst niedrig schmelzenden Glas möglich; dabei sollte das Glas bevorzugterweise einen ähnlichen thermischen Ausdehnungskoeffizienten aufweisen, wie das monolithische Sorbens.

5

Arbeitsverfahren und -parameter sind dem Fachmann der Kunststoffverarbeitung geläufig oder können nach üblichen Verfahren optimiert werden.

10

Grundsätzlich ist es möglich, auch die letztgenannten Varianten der Ummantelung nach einer vorherigen ersten Ummantelung mit z.B. einem Schrumpfschlauch oder ähnlichem nicht druckstabilem Material auszuführen.

15

Das druckfest ummantelte monolithische Sorbens kann mit Endstücken zum Anschluß von Elutionsmittelzu- und -ableitungen versehen werden (Chromatographiesäule mit monolithischem Sorbens). Endstücke können aufgeschraubt, aufgeklebt oder aufgeschrumpft werden.

20

Es ist auch möglich, das druckfest ummantelte monolithische Sorbens als chromatographische Kartusche für die Aufnahme in eine Kartuschenhalterung auszurüsten. Dazu kann die Ummantelung beispielsweise mit einer Ringnut versehen werden, in die entsprechende Vorsprünge der Kartuschenhalterung eingreifen. Dichtungselemente an den Enden

25

können beispielsweise eingeklebt oder eingepreßt werden.

30

Geeignete Konstruktionen für chromatographische Säulen oder Kartuschen, sowie deren Endstücken sind dem Fachmann geläufig und in der einschlägigen Literatur beschrieben; so werden beispielsweise in EP 0 205 002, EP 0 268 185 und EP 0 068 343 Kartuschen und
5 Kartuschenhalterungen offenbart.

Im folgenden ist beispielhaft die Ummantelung eines monolithischen Sorbens mit PEEK beschrieben: Ein monolithischer Formkörper (100 x 7,2 mm) wird in ein Rohr aus PEEK (Innendurchmesser 7,4 mm, Wandstärke
10 1,5 mm) eingebracht. Kunststoffrohr und Formkörper werden auf ca. 300 - 400 °C erwärmt und das Kunststoffrohr in einer Andrückvorrichtung dicht auf den Formkörper angedrückt. Nach dem Erkalten wird der ummantelte Formkörper auf 83 mm abgelängt.

15 Ein derartig ummanteltes monolithisches Sorbens kann direkt in eine Kartuschenhalterung, wie sie beispielhaft in Abbildung 1 dargestellt ist, eingebracht werden. Dargestellt ist die obere Hälfte der Vorrichtung. Das monolithische Sorbens (1) ist von dem Kunststoffmantel (7) flüssigkeitsdicht umhüllt. Der Frontfläche des monolithischen Sorbens liegt eine
20 Verteilerfritte (11) auf, auf die Stirnseite des Kunststoffmantels stützt sich eine ringförmige Dichtung (12). Verteilerfritte (11) und Dichtung (12) liegen in einer Ausfräsung der Endstückes (9), das eine Anschlußvorrichtung (10) für Elutionsmittelzu- und -ablauf aufweist. Das ummantelte monolithische Sorbens steckt in einem Rohr (8), beispielsweise aus Aluminium oder
25 Edelstahl, das mit einer Schraubkappe (13) abgeschlossen ist. Die Schraubkappe (13) drückt das Endstück (9) gegen Kunststoffmantel (7) und monolithisches Sorbens (1).

Die Umhüllung des monolithischen Sorbens kann auch in einer Weise
geschehen, daß es beispielsweise grundsätzlich möglich ist, die Ummante-
lung wiederzuverwenden; eine derartige Konstruktion ist in Abbildung 2
dargestellt (dargestellt ohne Aufnahmevorrichtung für Elutionsmittelzu- und
5 -ablauf):

Eine selbst-dichtende Halterung, in die das monolithische Sorbens (1)
eingeführt werden kann, besteht beispielsweise aus folgenden
Bestandteilen:

- 10 (2) ein an beiden Enden konisches Rohr aus duktilem oder
elastischem inertem Material, z.B. Teflon oder Silikongummi;
- (3) zwei kegelstumpfförmige Abschlußstücke mit einer Durchführung
für Elutionsmittelzu- und -abführung aus duktilem oder elastischem
inertem Material, z.B. Teflon oder Silikongummi;
- (4) ein Edelstahlrohr;
- 15 (5) zwei Gewindeverbindungen zwischen Edelstahlrohr (4) und
Endkappen (6);
funktionsgleich beispielsweise eine äußere Halterung oder
Schraubstangen zwischen Endkappen/Endplatten;
- (6) zwei Endkappen aus Edelstahl.

20 Anstelle der Verwendung von Edelstahl können andere für chromato-
graphische Säulen gebräuchliche Materialien verwendet werden.

Diese Halterung erlaubt es, das monolithische Sorbens (1) in das Rohr (2)
einzuschieben. Zur Entsorgung kann das monolithische Sorbens nach
25 Gebrauch aus dem Rohr herausgeschoben werden. Das Rohr (2) und die
Abschlußstücke (3) können, ebenso wie die Edelstahlteile (4) und (6)
wiederverwendet werden.

Die Innenlänge des Rohres (2) ist länger als das Keramikstäbchen (1).
Wenn die Endkappen (6) auf das Rohr (4) aufgeschraubt werden, pressen
die Abschlußstücke (3) das Rohr (2) zusammen. Wegen der Duktilität der
Materialien wird das monolithische Sorbens dichtend in der Vorrichtung
5 gehalten.

Eine ähnliche Vorrichtung ist in Abbildung 3 dargestellt (eine Hälfte): Das
monolithische Sorbens (1) steckt in einem Schlauch (15) aus einem
lösungsmittelfestem weichen Material, der seinerseits in einem Rohr (14)
10 steckt. Auf den Stirnflächen des monolithischen Sorbens liegt jeweils eine
Verteilerfritte (11) und ein Anschlußstück (17) mit Anschlußschlauch (18)
auf. Das Anschlußstück (17) wird von dem Kopfstück (16) gehalten.
Druckstempel (19) drücken den Schlauch (15) fest an das monolithische
Sorbens.

15 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fach-
mann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die
bevorzugten Ausführungsformen und Beispiele sind deswegen lediglich als
beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offen-
20 barung aufzufassen.

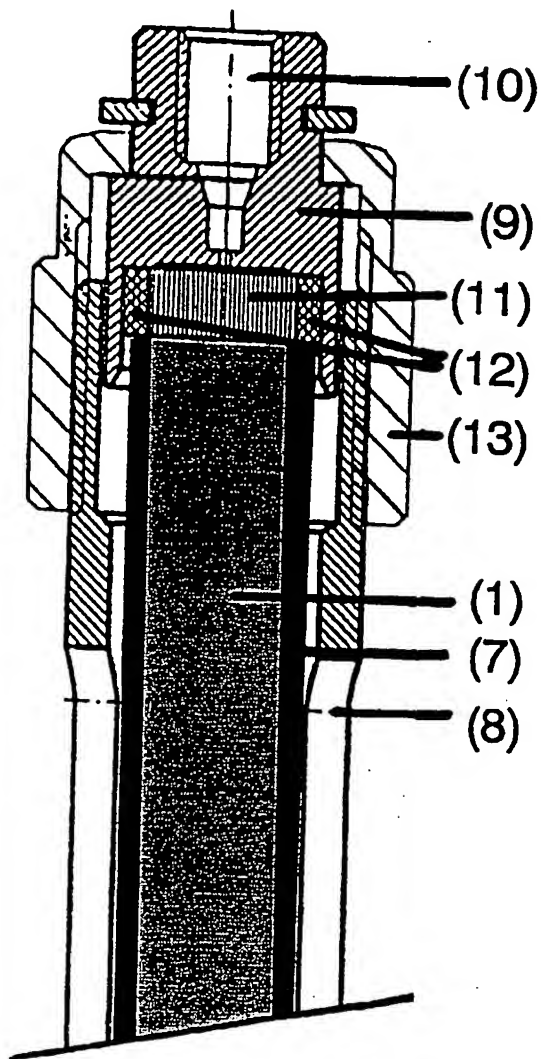
Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten
Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, sowie der korrespon-
dierenden Anmeldung DE 197 26 164.7, eingereicht am 20.06.97, sind
25 durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Ansprüche

1. Ummanteltes monolithisches Sorbens auf der Grundlage von porösen Formkörpern, die untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweisen, wobei der Durchmesser der Makroporen einen Medianwert größer als $0,1\ \mu\text{m}$ aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Mantelfläche des genannten monolithischen Sorbens flüssigkeitsdicht mit einem druckfesten Kunststoffmantel umschlossen ist.
2. Verwendung eines monolithischen Sorbens nach Anspruch 1 in einer chromatographischen Säule oder einer chromatographischen Kartusche.
3. Verwendung eines monolithischen Sorbens nach Anspruch 1 bei der chromatographischen Trennung mindestens zweier Substanzen.

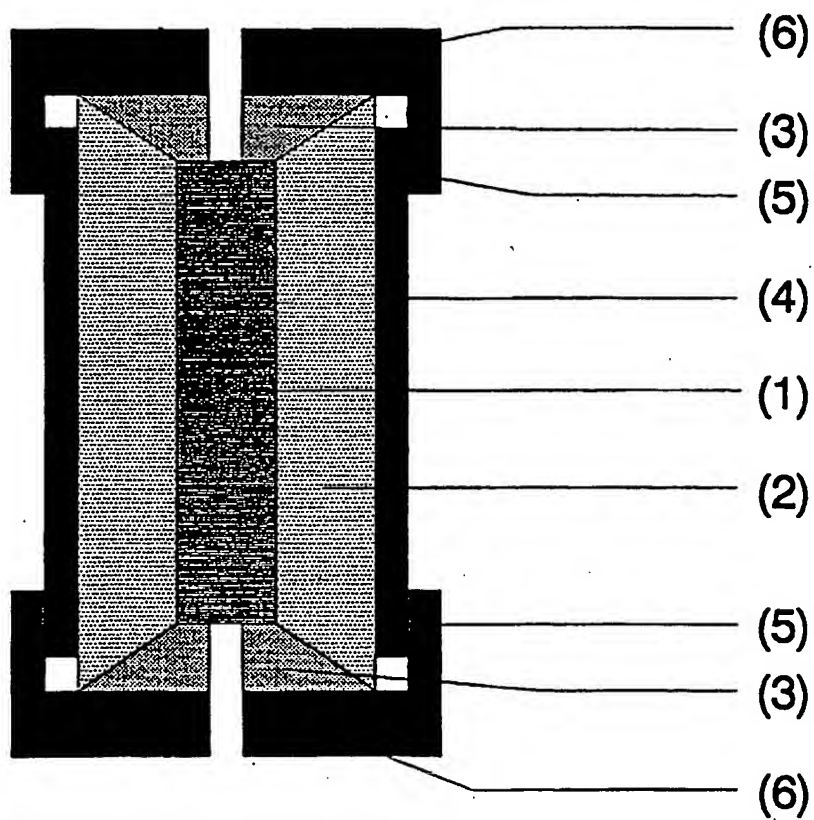
1/3

Fig. 1



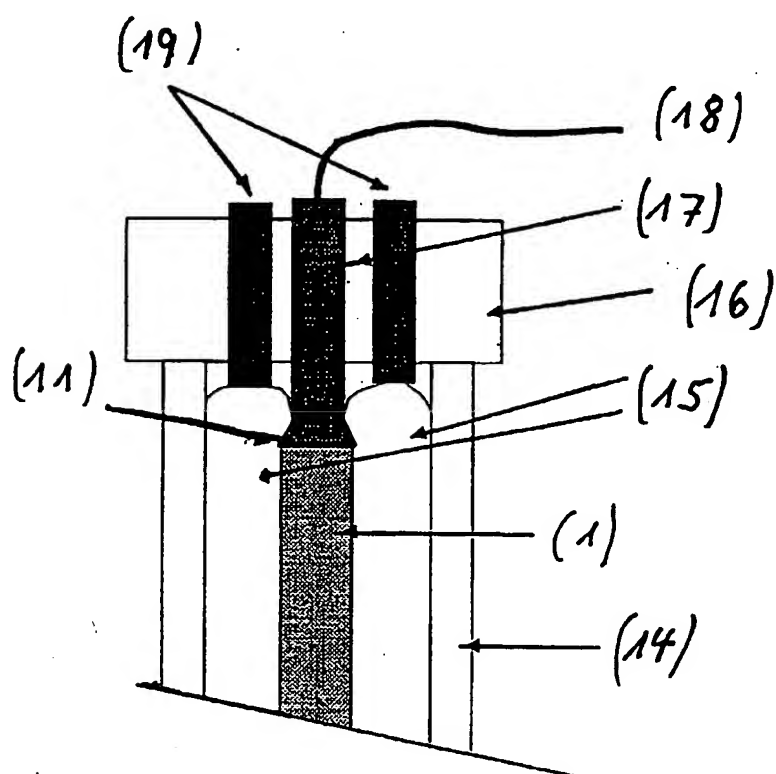
2/3

Fig. 2



3/3

Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N30/60 B01D15/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 507 724 A (V. PRETORIUS & H.H. HAHN) 31 May 1971 see column 3, line 15-26 see column 3, line 52-64 see column 8, line 34-64 see column 9, line 10 - column 10, line 7 ---	1-3
A	WO 95 03256 A (MERCK PATENT GMBH ; NAKANISHI KAZUKI (JP); SOGA NAOHIRO (JP)) 2 February 1995 cited in the application see abstract --- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 1998

Date of mailing of the international search report

02/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zinngrebe, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 98/03525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Q CHING WANG ET AL: "MACROPOROUS POLYMERIC STATIONARY-PHASE ROD AS CONTINUOUS SEPARATIONMEDIUM FOR REVERSED-PHASE CHROMATOGRAPHY" ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 65, no. 17, 1 September 1993, pages 2243-2248, XP000416612 see abstract see page 2245, column 1, paragraph 1; figure 1	1
A	US 5 334 310 A (FRECHET JEAN M J ET AL) 2 August 1994 see column 3, line 9-68 see column 7, line 65 - column 8, line 4	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 071 (P-1168), 19 February 1991 & JP 02 291963 A (MATSUNAMI GLASS KOGYO KK), 3 December 1990 see abstract	1
A	DE 19 55 276 A (SIEMENS AG) 15 June 1972 see page 1, paragraph 3; figure 2	1
A	WO 94 19687 A (MERCK PATENT GMBH ;CABRERA KARIN (DE); SAETTLER GUENTHER (DE); WIE) 1 September 1994 cited in the application see abstract; figure 1	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 507724 A	31-05-1971	BE 690885 A DE 1517944 A FR 1506648 A GB 1169523 A LU 52522 A NL 6617253 A SE 348557 B US 3694335 A US 3796657 A US 4208284 A	16-05-1967 02-04-1970 28-02-1968 05-11-1969 07-02-1967 09-06-1967 04-09-1972 26-09-1972 12-03-1974 17-06-1980
WO 9503256 A	02-02-1995	JP 6265534 A JP 7041374 A DE 69407295 D DE 69407295 T EP 0710219 A US 5624875 A	22-09-1994 10-02-1995 22-01-1998 25-06-1998 08-05-1996 29-04-1997
US 5334310 A	02-08-1994	US 5453185 A DE 69211010 D DE 69211010 T EP 0609373 A JP 7501140 T WO 9307945 A	26-09-1995 27-06-1996 23-01-1997 10-08-1994 02-02-1995 29-04-1993
DE 1955276 A	15-06-1972	NONE	
WO 9419687 A	01-09-1994	CZ 9502142 A EP 0686258 A	15-05-1996 13-12-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03525

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G01N30/60 B01D15/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 G01N B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CH 507 724 A (V. PRETORIUS & H.H. HAHN) 31. Mai 1971 siehe Spalte 3, Zeile 15-26 siehe Spalte 3, Zeile 52-64 siehe Spalte 8, Zeile 34-64 siehe Spalte 9, Zeile 10 - Spalte 10, Zeile 7	1-3
A	WO 95 03256 A (MERCK PATENT GMBH ; NAKANISHI KAZUKI (JP); SOGA NAOHIRO (JP)) 2. Februar 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung	1

-/--

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgelöhnt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. Oktober 1998	02/11/1998
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 opo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Befüllmöglicher Bediensteter Zinngrebe, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03525

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	Q CHING WANG ET AL: "MACROPOROUS POLYMERIC STATIONARY-PHASE ROD AS CONTINUOUS SEPARATIONMEDIUM FOR REVERSED-PHASE CHROMATOGRAPHY" ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 65, Nr. 17, 1. September 1993, Seiten 2243-2248, XP000416612 siehe Zusammenfassung siehe Seite 2245, Spalte 1, Absatz 1; Abbildung 1 ---	1
A	US 5 334 310 A (FRECHET JEAN M J ET AL) 2. August 1994 siehe Spalte 3, Zeile 9-68 siehe Spalte 7, Zeile 65 - Spalte 8, Zeile 4 ---	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 071 (P-1168), 19. Februar 1991 & JP 02 291963 A (MATSUNAMI GLASS KOGYO KK), 3. Dezember 1990 siehe Zusammenfassung ---	1
A	DE 19 55 276 A (SIEMENS AG) 15. Juni 1972 siehe Seite 1, Absatz 3; Abbildung 2 ---	1
A	WO 94 19687 A (MERCK PATENT GMBH ;CABRERA KARIN (DE); SAETTLER GUENTHER (DE); WIE) 1. September 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03525

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CH 507724 A	31-05-1971	BE 690885 A	16-05-1967
		DE 1517944 A	02-04-1970
		FR 1506648 A	28-02-1968
		GB 1169523 A	05-11-1969
		LU 52522 A	07-02-1967
		NL 6617253 A	09-06-1967
		SE 348557 B	04-09-1972
		US 3694335 A	26-09-1972
		US 3796657 A	12-03-1974
		US 4208284 A	17-06-1980
WO 9503256 A	02-02-1995	JP 6265534 A	22-09-1994
		JP 7041374 A	10-02-1995
		DE 69407295 D	22-01-1998
		DE 69407295 T	25-06-1998
		EP 0710219 A	08-05-1996
		US 5624875 A	29-04-1997
US 5334310 A	02-08-1994	US 5453185 A	26-09-1995
		DE 69211010 D	27-06-1996
		DE 69211010 T	23-01-1997
		EP 0609373 A	10-08-1994
		JP 7501140 T	02-02-1995
		WO 9307945 A	29-04-1993
DE 1955276 A	15-06-1972	KEINE	
WO 9419687 A	01-09-1994	CZ 9502142 A	15-05-1996
		EP 0686258 A	13-12-1995